

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 C 149/42

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 147/14

C 07 C 147/12

DEUTSCHES PATENTAMT



Behördenregister

①1

Offenlegungsschrift **25 48 910**

②1

Aktenzeichen:

P 25 48 910.5

②2

Anmeldetag:

31. 10. 75

④3

Offenlegungstag:

12. 5. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Neue Acylaminonitrobenzol-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

⑦2

Erfinder:

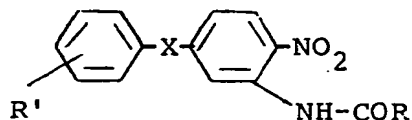
Wollweber, Hartmund, Dr., 5600 Wuppertal; Kölling, Heinrich, Dr., 5650 Haan

DT 25 48 910 A 1

DT 25 48 910 A 1

Patentansprüche:

1) Acylaminonitrobenzol-Derivate der Formel



(I)

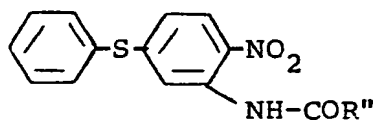
in welcher

X für O, S, SO oder SO₂

R für Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Dialkylaminomethyl, Piperidinomethyl, Pyrrolidinomethyl oder Morpholinomethyl und

R' für Wasserstoff, Fluor, Methoxy oder Trifluormethyl steht.

2) Verbindungen der Formel



in welcher

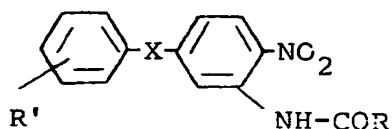
R'' für Methoxymethyl, n-Propyl, Dialkylaminomethyl, Piperidinomethyl, Pyrrolidinomethyl oder Morpholinomethyl steht.

3) Verfahren zur Herstellung von Acylaminonitrobenzol-Derivaten der Formel

Le A 16 797

- 15 -

709819/1072



(I)

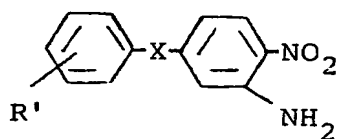
in welcher

X für O, S, SO oder SO₂

R für Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Dialkylaminomethyl, Piperidinomethyl, Pyrrolidinomethyl oder Morpholinomethyl und

R' für Wasserstoff, Fluor, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

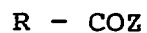
dadurch gekennzeichnet, daß man Aminonitrobenzol-Derivate der Formel



(II)

in welcher

X und R' die oben angegebene Bedeutung besitzen,
mit Carbonsäurederivaten der Formel



(III)

in welcher

R die oben angegebene Bedeutung besitzt und

Z für einen leicht abspaltbaren Rest steht,
umsetzt.

3.

Zentralbereich
Patente, Marken
und Lizenzen

509 Leverkusen. Bayerwerk

Er/Zar
Ia/ZP (Pha)

30. Okt. 1976

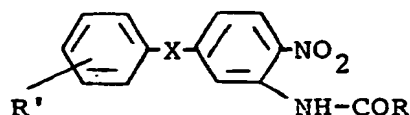
Neue Acylaminonitrobenzol-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Acylaminonitrobenzol-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukt für die Herstellung von Anthelmintika.

Die Verwendung von Acylaminophenylnitrobenzolderivaten als Herbizide ist bereits bekanntgeworden (siehe dazu US-Patente 3 576 872 und 3 753 679). Die in den beiden vorgenannten US-Patentschriften offenbarten Acylaminophenylnitrobenzolderivaten wurden jedoch nicht in der allgemeinen Formel I der vorliegenden Anmeldung erfaßt.

Die Verwendung von Acylaminonitrobenzol-Derivaten als Zwischenprodukt für die Herstellung von Anthelmintika ist bisher noch nicht bekannt geworden.

Es wurde gefunden, daß die neuen Acylaminonitrobenzolderivate der Formel



(I)

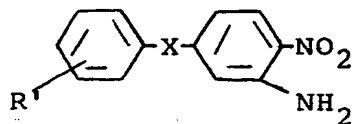
in welcher

4.

- X für O, S, SO oder SO₂
- R für Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Dialkylaminomethyl, Piperidinomethyl, Pyrrolidinomethyl oder Morpholinomethyl und
- R' für Wasserstoff, Fluor, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

als Zwischenprodukte für die Herstellung hochwirksamer Anthelmintika verwendet werden können.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Acylaminonitrobenzolderivate der Formel (I) erhält, wenn man Aminonitrobenzolderivate der Formel



(II)

in welcher

X und R' die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit Carbonsäurederivaten der Formel



(III)

in welcher

R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z für einen leicht abspaltbaren Rest steht, umgesetzt.

Le A 16 797

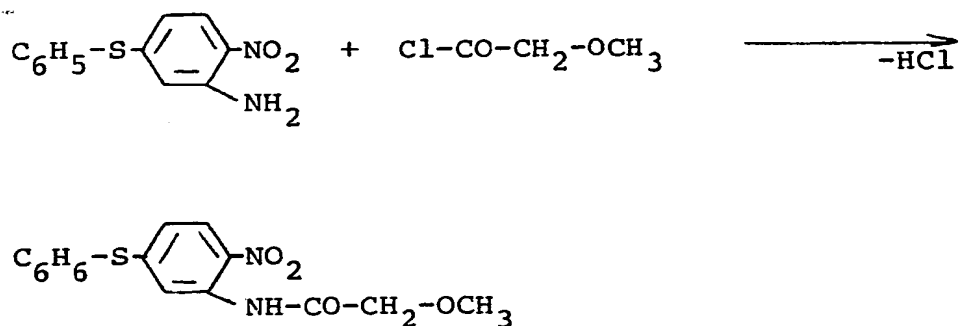
- 2 -

709819/1072

- 5 -

Die neuen in überraschend hoher Ausbeute entstehenden Acylamino-nitrobenzol-Derivate der Formel (I) lassen sich in einfacher Weise im Sinne einer Zweistufenreaktion in sehr guter Ausbeute in anthelmintisch hochwirksame Stoffe überführen.

Verwendet man 2-Nitro-5-phenylthio-anilin und Methoxyacetylchlorid als Ausgangsprodukte, so kann der Reaktionsablauf zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die erfindungsgemäß verwendbaren Aminonitrobenzol-Derivate der Formel II und Carbonsäurederivate der Formel III sind zum großen Teil bereits bekannt, bzw. können nach einfachen an sich bekannten Verfahren leicht hergestellt werden.

Bei der erfindungsgemäßen Umsetzung kommen als Verdünnungsmittel alle für diese Reaktion inerten organischen Verdünnungsmittel in Frage, vorzugsweise folgende Verdünnungsmittel: Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Essigsäureäthylester, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan.

Als die Reaktion (Acylierung) fördernde Mittel können gegebenenfalls Kondensationsmittel zugesetzt werden. So hat es sich z.B.

6.

im Falle $Z=OH$ (siehe Formel III) als zweckmäßig erwiesen als Kondensationsmittel das wasserbindende Dicyclohexylcarbodiimid hinzuzusetzen.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen $0^{\circ}C$ und dem Siedepunkt des jeweils verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 30 und $100^{\circ}C$.

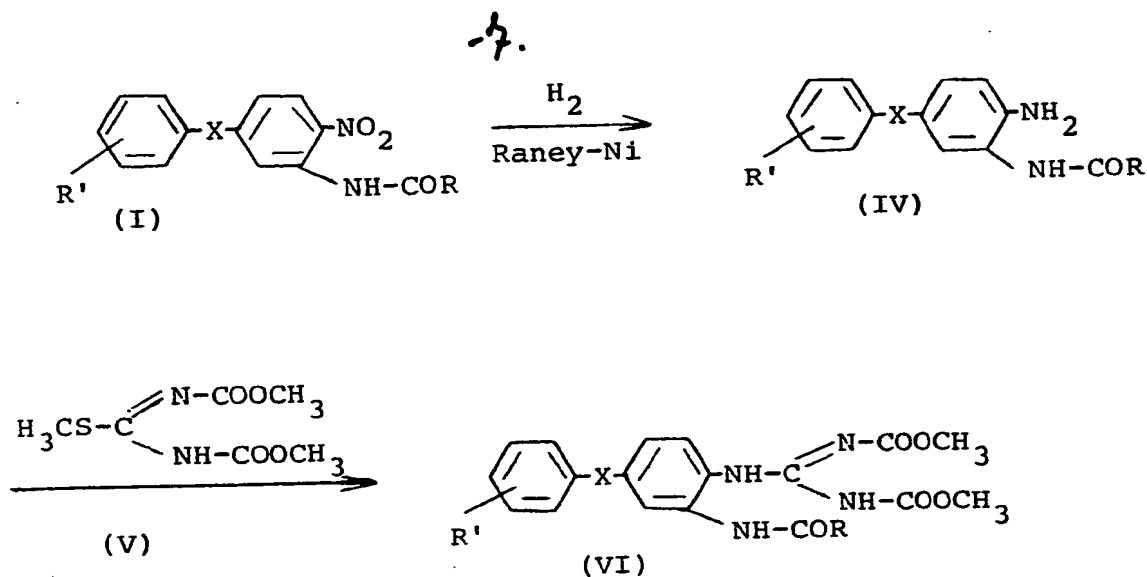
Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol Aminonitrobenzol-Derivat der Formel (II) 1 bis 1,5, vorzugsweise 1 bis 1,3 Mol Carbonsäurederivat der Formel (III) ein.

Nach Beendigung der Reaktion wird im allgemeinen nacherhitzt, die Reaktionslösung eingeengt, abgekühlt und das ausfallende Reaktionsprodukt abgesaugt.

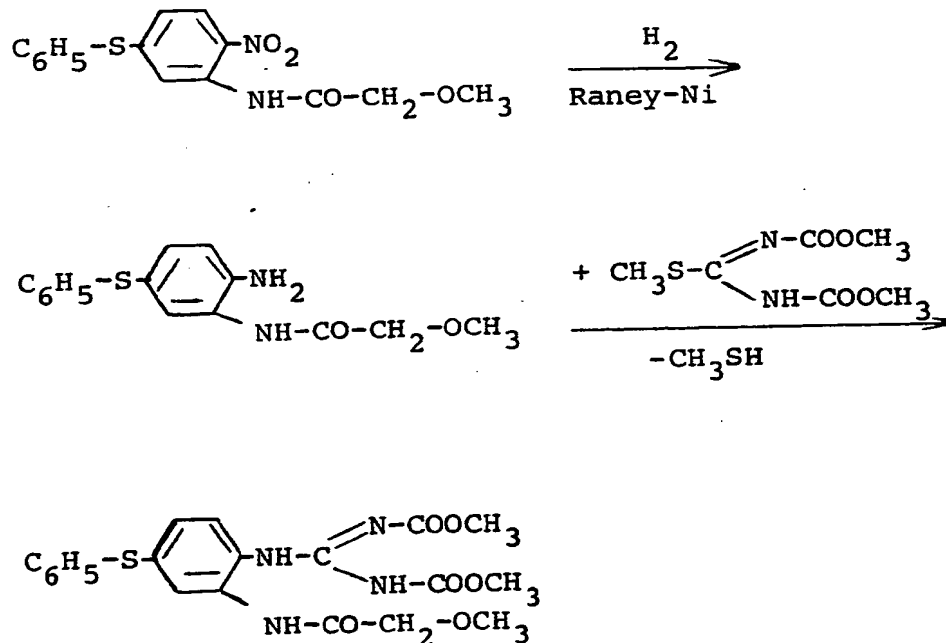
Die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Formel (I) stellen Zwischenprodukte für Pharmazeutika, insbesondere für Anthelmintika der Formel VI, in welcher X, R und R' die oben angegebene Bedeutung besitzen, dar.

Dabei wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) im Sinne einer Zweistufenreaktion zunächst mit H_2 /Raney Nickel in halogenierten Benzolen zu Verbindungen der Formel IV umgesetzt, diese werden weiterhin mit dem Isothioharnstoffäther der Formel V zur Reaktion gebracht, wobei das folgende Reaktionsschema aufgestellt werden kann:



wobei die Reste R, R' und X die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Die Reaktionsfolge sei an einem individuellen Beispiel dargestellt:



Bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) zu Verbindungen der Formel (IV) arbeitet man in Gegenwart von Raney-Nickel in Halogenbenzolen (z.B. Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol) als Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen und erhöhtem Druck.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel (V) zu anthelmintisch wirksamen Endstoffen der Formel (VI) kommen als Lösungsmittel alle polaren organischen Lösungsmittel in Frage. (vorzugsweise Alkohole, Ketone, Essigsäure sowie deren Gemische mit Wasser, aber auch Äther wie Doxan oder Tetrahydrofuran)

Als reaktionsfördernder Katalysator kann eine beliebige organische oder anorganische Säure zugesetzt werden. Als Beispiele seien genannt:

Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Ameisensäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 30 und 100°C. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt.

Bei der Durchführung des Verfahrens setzt man auf 1 Mol des substituierten 2-Amino-anilids 1 Mol Isothioharnstoffäther ein. Über- bzw. Unterschreitungen um bis zu 20 % sind ohne wesentliche Ausbeuteverminderung möglich. Die Reaktion wird bevorzugt in siedendem Lösungsmittel durchgeführt, wobei Alkylmercaptan als Nebenprodukt entsteht.

Die Endprodukte fallen beim Abkühlen des Reaktionsgemisches kristallin an und können durch Absaugen abgetrennt und gegebenenfalls durch Umlösen bzw. Umkristallisieren gereinigt werden.

2548910

. 9 .

Die anthelmintische Wirksamkeit der aus Verbindungen der Formel (IV) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (V) hergestellten Endprodukte der Formel (VI) soll durch folgende Testergebnisse dokumentiert werden.

Le A 16 797

- 7 -

709819/1072

Beispiel

10.

Magen- und Darmwurm-Test / Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* oder *Trichostrongylus colubriformis* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit der Parasiten behandelt. Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

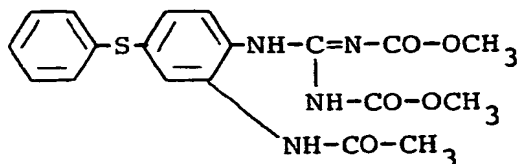
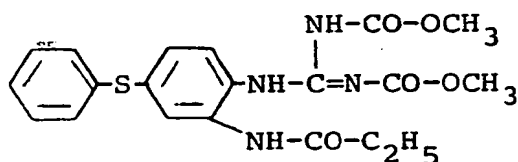
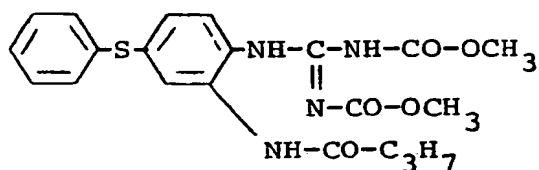
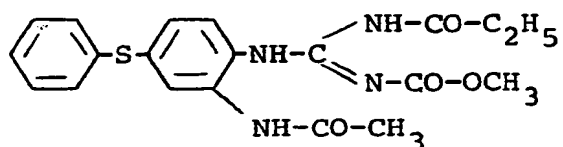
Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren können (Dosis efectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis efectiva minima) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

2548910

Wirkstoff

11.

Dosis efectiva minima
(Red. > 90 %) in mg/kgHaemonchus cont. 2,5
Trichostrong. col. 2,5Haemonchus cont. 2,5
Trichostrong. col. 2,5Haemonchus cont. 1
Trichostrong. col. 1Haemonchus cont. 2,5
Trichostrong. col. 5

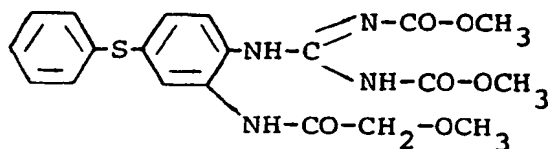
Le A 16 797

- 9 -

709819/1072

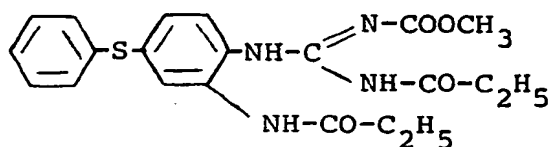
- 12 -

Wirkstoff

Dosis efectiva minima
(Red. > 90 %) in mg/kg

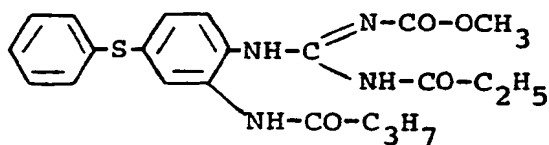
Haemonchus cont. 0,5

Trichostrong. col. 1



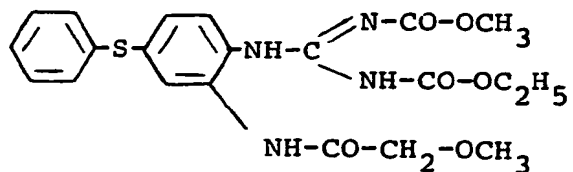
Haemonchus cont. 2,5

Trichostrong. col. 2,5



Haemonchus cont. 2,5

Trichostrong. col. 2,5



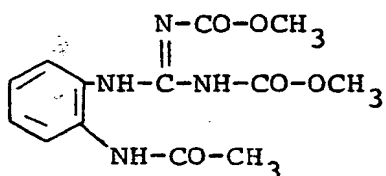
Haemonchus cont. 1

Trichostrong. col. 2,5

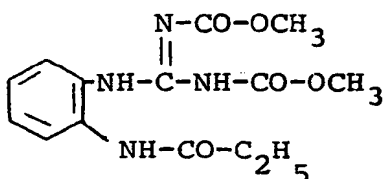
-13.

Verwandte Präparate zum Vergleich (bekannt aus DOS 2 117 293)

Dosis efectiva minima
(Red. > 90 %) in mg/kg



Haemonchus cont. 100
Trichostrong. col. 50



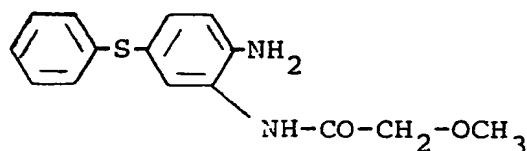
Haemonchus cont. 50
Trichostrong. col. 10

Die Umsetzung von 2-Nitro-5-phenylthiomethoxyacetamid in Chlorbenzol mit H_2 /Raney-Nickel unter Zusatz eines Emulgators sowie die weitere Umsetzung von 2-Methoxy-acetylamino-4-phenyl-thioanilin mit N,N'-Bis-methoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff zum anthelmintisch wirksamen Endprodukt N-(2-Methoxyacetamido-5-phenylthiophenyl)-N',N''-Bis-methoxycarbonylguanidin kann dem folgenden Beispiel A entnommen werden. Die weiteren Endprodukte, welche von der Formel (I) umfaßt werden, können in analoger Weise synthetisiert werden.

Beispiel A

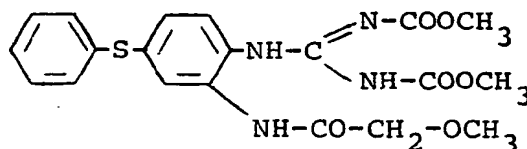
. 14.

a)



500 g 2-Nitro-5-phenylthio-methoxyacetanilid werden in 2000 ml Chlorbenzol unter Zusatz von 10 g Emulgator W (=3-Benzyl-4-hydroxybiphenyl-polyglykoläther) und 50 g Raney-Nickel bei 35 bis 55°C und einem Druck von 30 bis 50 atü H₂ hydriert. Man filtriert die warme Lösung vom Katalysator ab, erhält nach Abkühlen auf 0°C und Abfiltrieren 443 g (97 % der Theorie) 2-Methoxyacetylamino-4-phenylthioanilin, F. 94°C, als weiße Kristalle.

b)



50 g (0,173 Mol) 2-Methoxyacetylamino-4-phenylthio-anilin und 30,9 g (0,19 Mol) N,N'-Bis-methoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff werden unter Zusatz von 2,6 g p-Toluolsulfonsäure in 500 ml Methanol 24 Stunden bei 20°C gerührt. Nach beendeter Reaktion saugt man ab, wäscht den Filterrückstand mit Äther nach und trocknet ihn. Man erhält 61 g (84,5 % der Theorie) an N-(2-Methoxyacetamido-5-phenylthiophenyl)-N,N"-bis-methoxycarbonyl-guanidin, F. 129°C.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (I) der vorliegenden Anmeldung soll durch die nach-

folgenden Beispiele charakterisiert werden. Die Ausbeuten betragen in allen angegebenen Fällen zwischen 90 und 100 % der Theorie.

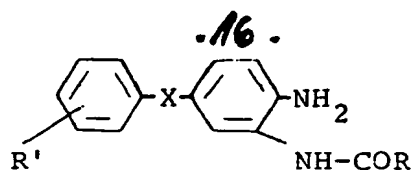
Beispiel 1




2-Nitro-5-phenylthio-methoxyacetanilid

Zu 2480 g 2-Nitro-5-phenylthio-anilin, gelöst in 7,5 l Trichloräthylen, tropft man bei 50 bis 60°C 1200 g Methoxyacetylchlorid ein, erhitzt langsam zum Sieden und absorbiert den entweichenden Chlorwasserstoff in einer Gasfalle. Man erhitzt bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung, engt die Lösung auf ca. 1/3 ihres Volumens ein, kühlt auf 0°C ab und erhält nach dem Absaugen 2862 g = 92 % der Theorie reines Produkt vom F. 105°C.

Beispiel 2

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man durch Acylierung von 2-Nitro-5-phenylthio-anilinen folgende Acylamino-5-phenylthio-2-nitrobenzole:



X	R	R'	F. (°C)
S	C ₃ H ₇	H	112
S	C ₂ H ₅	H	129 bis 130
S	C ₄ H ₉	H	98
S	CH ₂ OC ₂ H ₅	H	113
S	OC ₂ H ₅	H	92 bis 94
S	H	H	108
S	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	108
S	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	61
S	CH ₂ -N 	H	108
S	CH ₂ -N 	H	147
S	CH ₂ -N 	H	165
S	CH ₂ OCH ₃	4-F	115
S	CH ₂ OCH ₃	3-OCH ₃	65 bis 66
S	CH ₂ OCH ₃	3-CF ₃	90
S	C ₃ H ₇	4-F	61
S	C ₃ H ₇	3-OCH ₃	85 bis 86
SO ₂	C ₃ H ₇	H	97
SO ₂	C ₂ H ₅	H	126 bis 127
SO	C ₂ H ₅	H	68 bis 69